



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
学位記番号	第 1024 号
氏 名	川瀬 麻衣
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	<p>FOXA1 expression after neoadjuvant chemotherapy is a prognostic marker in estrogen receptor-positive breast cancer (エストロゲンレセプター陽性乳癌における術前化学療法後の FOXA1 の発現は予後因子である)</p> <p>Breast Cancer, Published online before print June 16, 2013.</p>
論文審査担当者	<p>主査： 高橋 智</p> <p>副査： 杉浦 真弓, 藤井 義敬</p>

論文内容の要旨

乳癌における術前化学療法は、従来は手術不能局所進行乳癌が適応であったが、最近では手術可能乳癌であっても、全乳房切除術の適応で患者が乳房温存術を希望する場合には選択肢のひとつとして考慮すべき治療方法となった。しかし、最近の研究により、術前化学療法の効果や術前化学療法において病理学的完全奏効が得られたあとの予後は、乳癌組織におけるエストロゲンレセプター (ER)、プロゲステロンレセプター (PgR)、HER2 発現により細分される乳癌のサブタイプにより大きく異なることがわかってきた。さらに、このサブタイプのひとつである ER 陽性 HER2 陰性乳癌のなかには化学療法が有効なものとそうでないものが混在することがわかってきた。そこで今回私たちは、ER 陽性 HER2 陰性乳癌を対象に、ER、PgR、HER2 および増殖因子である Ki67、さらには乳癌における薬物療法の治療効果や予後との関連が報告されている BCL2、FOXA1、MAPT が、術前化学療法の治療効果予測因子および予後予測因子になるかどうかを化学療法前後の乳癌組織を用いて免疫組織学的方法にて検討した。

対象と方法

2003 年 4 月から 2011 年 10 月に術前化学療法としてアンスラサイクリン系とタキサン系薬剤またはアンスラサイクリン系のみを投与し手術を施行した ER 陽性 HER2 陰性乳癌 42 例を対象として、術前化学療法前／後の乳癌組織における ER、PgR、HER2、Ki67、BCL2、FOXA1、MAPT の発現を免疫組織化学法により半定量的に評価し、腫瘍縮小効果および予後（無遠隔再発生存）との相関を検討した。

結果

症例は平均年齢 48 歳、Stage II が 30 例、Stage III が 12 例であった (Table 1)。

化学療法前の核異型度、ER、PgR、HER2、Ki67、BCL2、FOXA1、MAPT の発現量の相関 (Table 2)

核異型度と Ki67 の発現量に正の相関関係を認めた。ER の発現量は HER2、BCL2、FOXA1、MAPT の発現量と正の相関関係を認めた。

腫瘍縮小率、組織学的治療効果と化学療法前の ER、PgR、HER2、Ki67、BCL2、FOXA1、MAPT の発現状況の相関 (Table 3、Table 4)

化学療法前の Ki67 発現量と腫瘍縮小率は有意に相関していたが、BCL2、FOXA1、MAPT の発現量と腫瘍縮小率との相関は認めなかった。

ER、PgR、HER2、Ki67、BCL2、FOXA1、MAPT の化学療法前/後における発現量の比較 (Table 5)

化学療法前/後で ER、PgR、Ki67、BCL2 の発現量は有意に低下したが HER2、MAPT の発現量は変化しなかった。FOXA1 の発現量は化学療法前/後で発現低下する傾向は認められたが有意ではなかった。

化学療法後の FOXA1 が高発現であると無遠隔再発生存期間が有意に良好 (Table 6、Figure 4)

手術標本の腫瘍径、腋窩リンパ節転移の数、核異型度、ER、PgR、Ki67、BCL2、FOXA1、MAPT を無遠隔再発生存期間について、COX の比例ハザードモデルを用い単変量および多変量解析を行った。腋窩リンパ節転移の数、化学療法前の ER 発現量、化学療法後の FOXA1 発現量は単変量解析、多変量解析ともに無遠隔再発生存と有意な相関があった。化学療法後の Ki67 発現量は単変量解析では有意であったが、多変量解析では有意ではなかった。化学療法後の FOXA1 発現量別に Logrank 法で検討したところ、FOXA1 高発現群が、有意に無遠隔再発期間が良好であった。

考察

今回の検討により、ER 陽性 HER2 陰性乳癌において化学療法前の Ki67 発現は臨床的および組織学的治療効果と相関することが示されたが、これは諸家の報告を支持する結果であった。

また、FOXA1 高発現の乳癌は ER 陽性乳癌における予後良好因子であることが報告されており、今回の検討によって得られた化学療法後の FOXA1 高発現と予後との相関は、この報告を支持する結果であった。FOXA1 が予後良好因子である理由として、FOXA1 発現は ER 発現と強い正の相関を示すことや FOXA1 は ER の転写活性に関与することなどから、化学療法後に施行したホルモン療法の効果に関係している可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

【目的】乳癌をサブタイプに分類してタイプごとに適切な治療を行うことにより、その予後は飛躍的に良好になってきた。その中で、ER 陽性 HER2 陰性乳癌のなかには化学療法が有効なものそうでないものが混在することがわかってきた。そこで、薬物療法の治療効果や予後との関連が報告されている BCL2、FOXA1、MAPT が ER 陽性 HER2 陰性乳癌において術前化学療法の治療効果予測因子および予後予測因子になりうるかを明らかにする目的で本研究を行った。

【方法】対象症例は 2003 年 4 月から 2011 年 10 月に手術された乳癌の中で、術前化学療法（アンスラサイクリン系とタキサン系薬剤またはアンスラサイクリン系のみ）を施行した ER 陽性 HER2 陰性乳癌 42 例で、術前化学療法の前後における乳癌組織中の ER、PgR、HER2、Ki67、BCL2、FOXA1、MAPT タンパク発現を免疫組織化学染色により半定量的に解析した。腫瘍縮小効果を術前化学療法前後の CT で計測した腫瘍体積の変化率とし、予後を無遠隔再発生存率として、各タンパク発現量との相関を検討した。

【結果】ER 発現量は HER2、BCL2、FOXA1、MAPT 発現量とそれぞれ正の相関関係を認めた。術前化学療法前の Ki67 発現量と腫瘍縮小率、組織学的治療効果は有意に相関していたが、ER、PgR、HER2、BCL2、FOXA1、MAPT 発現量と腫瘍縮小率、組織学的治療効果との相関は観察されなかった。無遠隔再発生存率の予測因子について COX 比例ハザードモデルを用いて解析した結果、腋窩リンパ節転移の数、化学療法前の ER 発現量、化学療法後の FOXA1 発現量が予測因子になりうる事が明らかとなった。そこで、術前化学療法後の FOXA1 発現量別に無遠隔再発生存率を比較検討したところ、FOXA1 高発現群が有意に良好であった。

【考察・結論】ER 陽性乳癌において FOXA1 高発現が予後良好因子であることは既に報告されているが、今回の研究では術前化学療法後の FOXA1 高発現が ER 陽性 HER2 陰性乳癌において予後良好因子であることを明らかにした。その理由として、FOXA1 は ER による転写活性の制御に関与しているから、術前化学療法後に施行したホルモン療法の効果に関係している可能性が示唆された。

【審査内容】主査の高橋から、今回の検討対象とした BCL2、FOXA1、MAPT の免疫染色における発現評価は BCL2 では intensity のみ、FOXA1 では proportion のみ、MAPT では proportion と intensity の両者を考慮するなど一定の評価をしていないが、どうして同様の評価基準で行わなかったのか、FOXA1 発現量と無遠隔再発生存率を比較検討する際に 53%をカットオフ値にしているが、その根拠は何か、など 10 項目、第一副査の杉浦教授からは、治療効果という点で評価するならば術前化学療法施行前後における変化率をみる必要はないのか、今回のデータを臨床的にどのように活かして行くのか、など 14 項目、さらに第二副査の藤井教授からは乳癌のステージ分類と治療方針、乳癌検診の効果についての質問があった。これらの質問に対して申請者から概ね適切な回答が得られ、学位論文の内容を十分に理解していると判断した。本研究は、術前化学療法を受けた ER 陽性 HER2 陰性乳癌患者において FOXA1 発現が新たな予後良好因子になりうる事を明らかにした。よって、これらの新しい知見を報告している本論文の筆頭著者は博士（医学）の学位を授与するに相応しいと判定した。